

## Erhöht Bisphenol A das Sterberisiko?

Ergebnisse einer Studie zu der Industriechemikalie sind aus Sicht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) nicht belastbar

Mitteilung Nr. 046/2020 des BfR vom 5. Oktober 2020

Die Industriechemikalie Bisphenol A wird vor allem als Ausgangssubstanz für die Herstellung von Polycarbonat-Kunststoffen und Kunstharzen verwendet. Aufgrund ihrer gefährlichen Eigenschaften ist sie in Europa weitreichenden gesetzlichen Regelungen unterworfen. Neben den bisher beschriebenen Wirkungen soll Bisphenol A (BPA) nach einer kürzlich veröffentlichten Studie das Sterberisiko erhöhen. Aus Sicht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) ist diese Schlussfolgerung nicht hinreichend belegt.

In der im Fachblatt „JAMA Network Open“ veröffentlichten Untersuchung von Wei Bao (Universität von Iowa, Iowa City) und seinem Team wurde der Frage nachgegangen, ob die Belastung mit BPA, ermittelt durch den BPA-Gehalt im Urin, und die Sterblichkeit zusammenhängen. Daten aus einem Fragebogen und einer auf BPA untersuchten Urinprobe von 3883 Personen in den USA wurden in den Jahren 2003 bis 2008 erhoben und mit bis zum Jahr 2015 beobachteten Sterblichkeitsdaten verknüpft. Nach Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ernährung und körperlicher Aktivität ergab sich im Beobachtungszeitraum von im Mittel etwa zehn Jahren ein statistisch auffälliger (signifikanter) Anstieg in der Sterblichkeit in der Gruppe mit dem höchsten BPA-Gehalt im Urin im Vergleich mit der Gruppe mit wenig BPA im Urin.

Nach Einschätzung des BfR liefert diese Studie jedoch keine stichhaltigen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der BPA-Belastung und einem erhöhten Sterberisiko. Vielmehr stellen das Studiendesign und die durch potentiell vorhandene weitere Störfaktoren verursachten Unsicherheiten die Aussagekraft der Untersuchung in Frage. Das BfR sieht die Ergebnisse dieser Studie daher als wissenschaftlich nicht ausreichend belegt an.

In einer Kohortenstudie untersuchten Bao et al. (2020) einen möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme (Exposition) von BPA und der Sterblichkeit in einem mittleren Beobachtungszeitraum von rund zehn Jahren an Erwachsenen in den USA. Für die Untersuchung dieses Zusammenhangs wurden im Zeitraum der Jahre 2003 bis 2008 die bei einer Gesundheitsuntersuchung einmalig erhobenen Daten der Studienteilnehmer (unter anderem Alter, Geschlecht und BPA-Konzentrationen im Urin) mit Informationen aus der nationalen Sterbefalldatenbank verknüpft und statistisch ausgewertet. Auf Basis der BPA-Konzentration in der analysierten Urinprobe wurden die Studienteilnehmer in drei etwa gleichgroße Gruppen (Terzile mit niedriger, mittlerer und hoher BPA-Konzentration im Urin) eingeteilt.

Nach Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ernährung und sportlicher Aktivität wurde eine statistisch signifikant erhöhte Gesamtsterblichkeit der höher exponierten Gruppe gegenüber der niedrig exponierten Gruppe im etwa zehnjährigen Beobachtungszeitraum aufgezeigt. Bei alleiniger Betrachtung der Todesfälle aufgrund von Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Sterblichkeit.

Nach Einschätzung des BfR liefert diese Studie keinen überzeugenden wissenschaftlichen Hinweis auf einen ursächlichen (kausalen) Zusammenhang zwischen der BPA-Exposition und einer erhöhten Sterblichkeit. Wesentliche Kritikpunkte sind im Folgenden aufgeführt.

### **BPA-Konzentration: Einmalige Messung nicht ausreichend**

Da der BPA-Gehalt im Urin nur einmalig bestimmt wurde, lagen keine Informationen über Veränderungen des Expositionsstatus im Zeitverlauf vor. In der Studie wurde die BPA-Konzentration zur Einteilung in Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher BPA-Exposition verwendet. Es ist jedoch fraglich, inwieweit diese einmalige Messung tatsächlich Aussagen über die BPA-Exposition einer Person über einen längeren Zeitraum erlaubt, so dass man von einer fehlerbehafteten Gruppenzuordnung ausgehen muss.

BPA wird nach der Aufnahme (hauptsächlich über die Nahrung) vom Körper relativ schnell verstoffwechselt und über die Nieren ausgeschieden. Durch die Verstoffwechslung verliert BPA seine schädlichen Eigenschaften. Bereits zuvor war in einer anderen Studie (Ye et al., 2011) gezeigt worden, dass die BPA-Konzentration im Urin einer einzelnen Person im Tagesverlauf stark schwanken kann. Dabei ist die Schwankung der BPA-Konzentration in Einzelurinproben einer einzelnen Person innerhalb des Tagesverlaufs deutlich größer (zum Teil um mehr als das Zehnfache) als die Variabilität in 24-Stunden-Sammelurinproben von unterschiedlichen Personen. Für die Studie von Bao et al. (2020) wurden von den untersuchten Personen jeweils eine Urinprobe verwendet. Die Probennahme erfolgte nicht einheitlich zur gleichen Tageszeit, sondern über den Tag verteilt. Die in einer einzelnen Spontanurinprobe gemessene BPA-Konzentration ist daher wenig aussagekräftig für die Langzeitexposition (bezogen auf den Beobachtungszeitraum zur Ermittlung der Sterblichkeit von ungefähr 10 Jahren) einer Person.

Die Autoren weisen zwar auf diese Schwäche hin, stützen sich aber auf die Aussage von Ye et al. (2011), nach der einzelne BPA-Messungen zur Schätzung des Populationsmittelwertes (also der mittleren Konzentration an BPA im Urin der Bevölkerung) verwendet werden können. Der Populationsmittelwert ist jedoch für eine Ereigniszeitanalyse (Bestimmung der Zeit, nach der ein bestimmtes Ereignis eintritt) zur Schätzung des Sterblichkeitsrisikos nicht die entscheidende Kenngröße. Dafür ist die Kenntnis oder zumindest eine Abschätzung der langfristigen individuellen BPA-Aufnahme und -Belastung erforderlich.

### **Statistische Auswertung mit hohen Unsicherheiten**

Die Gesamtzahl der ermittelten Todesfälle betrug 344 von 3883 Probandinnen und Probanden (das entspricht 8,9 %). Betrachtet man die spezifischen Todesursachen, so wurden 71 Todesfälle im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und 75 krebsbedingte Todesfälle ermittelt. Die überwiegende Zahl an Todesfällen (198) ist nicht näher klassifiziert. Auf Grund der für eine aussagekräftige Statistik relativ geringen Gesamtzahl der Todesfälle und der geringen Fallzahl von Herz-Kreislauf- und krebsbedingten Todesfällen sind die Unsicherheiten der Effektschätzungen hoch, obwohl die Gesamtpopulation relativ groß ist. Die beobachteten Zusammenhänge zwischen der BPA-Konzentration und der Sterblichkeit sind daher als beschreibend, aber statistisch nicht abgesichert einzuschätzen.

In einer Beobachtungsstudie wie der von Bao et al. (2020) können viele verschiedene Faktoren die Schätzung eines (kausalen) Zusammenhanges stören („Confounder“). Daher ist es essentiell, diese im Studiendesign und in der statistischen Auswertung zu berücksichtigen.

Die Interpretation der Studienergebnisse hängt von den in die statistische Auswertung einbezogenen Confoundern ab. Die Autoren begründen ihre Auswahl an potentiellen Störfaktoren nicht, was es schwierig macht, die Studienergebnisse im Hinblick auf einen kausalen Zusammenhang zu interpretieren.

### **Fazit des BfR zur Studie**

Die von Bao et al. (2020) publizierten Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen der BPA-Exposition und einem erhöhten Sterberisiko sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Diese betreffen sowohl die Verlässlichkeit der Expositionsschätzung als auch die statistische Auswertung.

Nach Einschätzung des BfR zeigt die Studie keinen gesicherten kausalen Zusammenhang zwischen der BPA-Exposition und einer erhöhten Sterblichkeit. Das Studiendesign und die dargestellten Unsicherheiten stellen die Aussagekraft der Studie grundsätzlich in Frage.

### **Rechtliche Regelungen zu BPA**

Für BPA wurden verschiedene gesundheitsgefährdende Eigenschaften ermittelt (z. B. reproduktionstoxische Eigenschaften, nierenschädigende Wirkung, hormonähnliche Wirkung). Seit dem Jahr 2016 ist BPA im europäischen Chemikalienrecht als reproduktionstoxisch eingestuft, in den Jahren 2017 und 2018 folgte aufgrund der reproduktionstoxischen und hormonell (endokrin) schädlichen Wirkung von BPA für die menschliche Gesundheit und für die Umwelt eine Identifizierung als besonders besorgniserregende Substanz (SVHC) nach der REACH-Verordnung.

Die Bewertung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) bestätigt, dass BPA über verschiedene Mechanismen endokrin wirksam sein, also auf Hormonspiegel im Körper einwirken kann. Als „weniger wahrscheinlich“ stuft die EFSA potentiell schädliche Wirkungen von BPA auf das Nerven-, Stoffwechsel-, Immun- und Herz-Kreislaufsystem oder erbgutverändernde (mutagene) und kanzerogene Wirkungen ein. Bei Einhaltung der vorläufig festgelegten tolerablen täglichen Aufnahmemenge (temporärer TDI) von 4 µg/kg Körpergewicht/Tag wird aber von keiner gesundheitlich bedenklichen Wirkung von BPA ausgegangen. In ihrer Expositionsschätzung aus dem Jahr 2015 schätzte die EFSA die tägliche Aufnahmemenge auf maximal 1,5 µg/kg Körpergewicht/Tag. Nach neuen Daten dürfte sie inzwischen deutlich niedriger sein.

Die Europäische Kommission hat BPA in Thermopapieren wie Kassenbons seit Anfang des Jahres 2020 untersagt. Auch in Kinderspielzeug ist BPA reguliert: Für Spielzeug, das für Kinder unter 36 Monaten bestimmt ist oder für solches, das dazu bestimmt ist, in den Mund genommen zu werden, wurde ein niedriger Freisetzungsgrenzwert (0,04 mg/L bezogen auf die Prüfverfahren EN 71-10:2005 und EN 71-11:2005) festgelegt. Dieser Grenzwert wurde so gewählt, dass die Menge an BPA, die so über Spielzeug aufgenommen werden kann, höchstens 10 % des temporären TDI beträgt.

Darüber hinaus wurde bereits im Jahr 2011 vorsorglich die Verwendung von BPA für Säuglingsflaschen aus BPA-haltigem Polycarbonat EU-weit verboten. Das Verbot wurde 2018 allgemein auf Trinkgefäße und Flaschen aus Polycarbonat für Säuglinge und Kleinkinder erweitert. Für alle anderen Lebensmittelkontaktmaterialien aus Kunststoff ist ein Grenzwert von

0,05 mg/kg für den Übergang von BPA ins Lebensmittel festgelegt. Weitere Beschränkungen zu Verwendungen in Verbraucherprodukten sind geplant.

## Literatur

Bao W., Liu B., Rong S., Dai S.Y., Trasande L., and Lehmler H.-J. (2020): Association Between Bisphenol A Exposure and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in US Adults. *JAMA Network Open* 3 (8), e2011620-e2011620. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11620 (last accessed 9/2/2020)

Gao X. and Wang H.-S. (2014): Impact of Bisphenol A on the Cardiovascular System - Epidemiological and Experimental Evidence and Molecular Mechanisms. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11 (8), 8399-8413. DOI: 10.3390/ijerph110808399

Ye X., Wong L.-Y., Bishop A.M., and Calafat A.M. (2011): Variability of Urinary Concentrations of Bisphenol A in Spot Samples, First Morning Voids, and 24-Hour Collections. *Environmental Health Perspectives* 119 (7), 983-988. DOI: doi:10.1289/ehp.1002701

## Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.